



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **92288** (13) **U**
(51) МПК (2014.01)
C07D 307/00

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2014 02281	(72) Винахідник(и): Пальчиков Віталій Олександрович (UA)
(22) Дата подання заявки: 06.03.2014	(73) Власник(и): ДНІПРОПЕТРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. ОЛЕСЯ ГОНЧАРА,
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 11.08.2014	пр. Гагаріна, 72, м. Дніпропетровськ, 49010 (UA)
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.08.2014, Бюл.№ 15	

(54) СПОСІБ БРОМУВАННЯ ФУРАНІВ

(57) Реферат:

Спосіб бромовання фуранів, при якому як бромуючий реагент використовують 1 еквівалент н-бутиллітію в абсолютному тетрагідрофурані при -78 °С та 1 еквівалент 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH) в криогенних умовах протягом 6-18 годин.

UA 92288 U

Корисна модель належить до бромовання фуранів. Фурани є одними із найбільш важливих класів п'ятичленних гетероциклів, вони є ключовою структурною одиницею багатьох природних сполук та терапевтичних агентів [1]. Оскільки багато галогенованих фуранів є зручними інструментами в дизайні нових ліків (Drug Design), синтетичній органічній хімії, учасниками "Halogen Dance"-реакцій, каталізованого паладієм арилювання (гетеро)ароматичних сполук (реакції Сузукі та Стілла), а також інших реакцій заміщення галогену, розробка методів уведення галогену в фуранове ядро є надзвичайно важливою синтетичною задачею.

Як базову речовину для бромовання вибрано комерційно доступний 2-етилфуран (I). Випробувано декілька наступних відомих методів. Бромовання фурану (I) молекулярним бромом в умовах [2] призвело до цільового продукту (II) з виходом 29 % та 2-вінілфурану (III) як побічного продукту. Використання N-бромсукциніміду (NBS) в присутності азобісізобутиронітрилу (AIBN) за відомим методом [3] також призвело до суміші продуктів (II, вихід 25 %) та (IV, вихід 17 %). Найбільш близьким до об'єкта, що заявляється (прототип), є відомий спосіб бромовання фуранів під дією NBS в середовищі абсолютного діетилового етеру [3]. Значним недоліком цього способу синтезу є невисокий вихід продукту (до 25 %) та наявність побічних процесів, а саме утворення значної кількості 1-(фуран-2-іл)етанолу (IV), що створює проблему розділення суміші продуктів.

В основу корисної моделі поставлена задача розробки ефективного способу бромовання фуранів в α -положення циклу.

Поставлена задача вирішується розробленим новим способом синтезу 2-бром-5-етилфурану (II), який полягає у бромованні 2-етилфурану (I) 1 еквівалентом н-бутиллітію в абсолютному тетрагідрофурані при -78°C та 1 еквівалентом 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH) в криогенних умовах протягом 6-18 годин. Структуру фурану (II) надійно доведено спектрами ЯМР, про що свідчить креслення.

Приклад синтезу. 2-Бром-5-етилфуран (II). Синтез проводили у атмосфері сухого аргону. До перемішувального розчину 2-етилфурану (2,269 г, 2,5 мл, 23,6 ммоль) в 20 мл абсолютного тетрагідрофурану добавляли розчин н-бутиллітію (2,5М в гексані, 9,4 мл, 23,6 ммоль) при -78°C по краплях протягом 20 хвилин (використовували баню із суміші диметилкетону та сухого льоду). Реакційну масу нагріли до -10°C за 2-х годинний період та знову охолодили до -78°C . До реакційної маси добавляли попередньо охолоджений до 0°C розчин 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH, 6,750 г, 23,6 ммоль) в 35 мл абсолютного тетрагідрофурану (5 хв.). Отриману гетерогенну реакційну суміш залишили перемішуватись на 12 год., далі розбавили 100 мл насиченого водного розчину хлориду натрію та екстрагували продукт петролейним етером (т.кип. $30-40^{\circ}\text{C}$) (3×150 мл). Органічний шар висушили сульфатом натрію та сконцентрували у вакуумі (25°C , 70 мм.рт.ст.). Очистка отриманого продукту флеш-хроматографією (елюент петролейний етер) на силікагелі дає цільовий продукт (II) у вигляді прозорої безбарвної рідини (2,217 г, 54 %). R_f 0,76 (петролейний етер). $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (плівка): 2975, 1598, 1510, 1202, 1128, 1006, 972, 932, 776. δ_H (400 МГц, CDCl_3): 1,22 (3H, т, J7,6Гц, CH_3), 2,63 (2H, кв.д, J7,6, 1,0Гц, CH_2), 5,96 (1H, д. т, J3,2, 1,0Гц, H^A), 6,18 (1H, д, 7 3,2Гц, H^B). δ_C (100 МГц, CDCl_3): 12,1 (CH_3), 21,7 (CH_2), 106,9 (C^4), 111,7 (C^3), 119,1 (C^2), 160,0 (C^5). Мас-спектр високої розподільної здатності (m/z): знайдено 173,9678, 175,9661; $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrO}$ (M^+) обчислено 173,9680, 175,9660. Продукт нестабільний і повинен зберігатись не довше 3-4 тижнів без доступу дії світла при температурі -20°C . Проведення реакції протягом 6 годин призводить до значної втрати продукту (вихід 30 %), а продовження бромовання 18 годин і більше створює умови для руйнування отриманого продукту, що також знижує практичний вихід.

Сpektри ЯМР ^1H реєстрували на радіоспектрометрі Bruker AVN 400 (робоча частота генератора 400 МГц для ядер ^1H та 100 МГц для ядер ^{13}C) для розчинів сполук в дейтерохлороформі. Проходження реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 в суміші етилацетат/гексан, 1:10, проявник - розчин марганцевокислого калію.

До значної переваги запропонованого способу бромовання фуранів у порівнянні з прототипом належить збільшення виходу цільового продукту вдвічі та зменшення вмісту побічних продуктів за рахунок проведення реакції в криогенних умовах. Запропонований спосіб розширяє можливості синтетичних підходів до аналогічних функціоналізованих α -бромфуранів.

Джерела інформації:

1. Wong H.N.C., Hou X.L., Yeung K.S., Huang H., in Five-Membered Heterocycles: Furan, eds. J. Alvarez-Builla, J.J. Vaquero, J. Barluenga, Wiley-VCH: Weinheim, 2011. - Vol. 1. - P. 533-692.

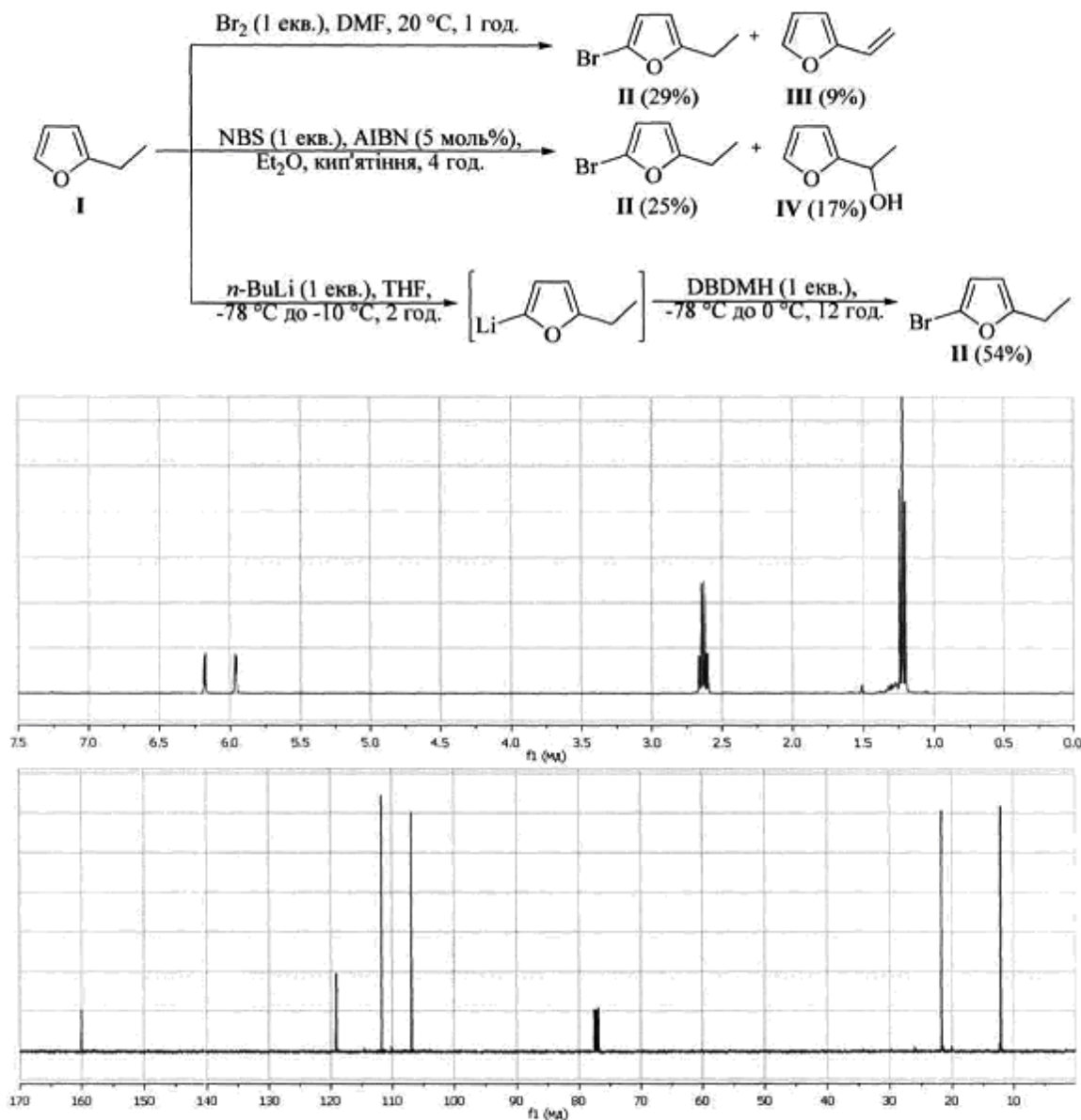
2. Synthesis of Trisubstituted Furans from 2-Bromo-5-methylfuran via Halogen Migrations and Their Selective Preventions / Fröhlich J., Hametner C. // Monatsh. Chem. - 1996. - Vol. 127, № 4. - P. 435-443.

3. US Patent 2003/0073832. Int. Cl⁷ C07D 279/12. Novel aminophenyl ketone derivatives / S.E. Havez // Pub. Date: Apr. 17, 2003.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5

Спосіб бромовання фуранів, який **відрізняється** тим, що як бромуючий реагент використовують 1 еквівалент н-бутиллітію в абсолютному тетрагідрофурани при -78 °C та 1 еквівалент 1,3-дибром-5,5-диметилгідантоїну (DBDMH) в криогенних умовах протягом 6-18 годин.



Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C 2-бром-5-етилфурану (II) у дейтерохлороформі (400 МГц, δ , м.ч.).

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601